

Aus der Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses

Berlin-Moabit

Dirigierender Arzt: Professor Dr. med. H. Brugsch

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE JODOPHILIE DER LEUKOZYTEN BEI ERKRANKUNGEN IM KINDESALTER

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Margarete Braune

aus Berlin

1964

Druck:
ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.
DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Kinderabteilung des Städtischen Krankenhauses
Berlin-Moabit

Dirigierender Arzt: Professor Dr. med. H. Brugsch

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE JODOPHILIE DER LEUKOZYTEN BEI ERKRANKUNGEN IM KINDESALTER

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Margarete Braune

aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Hugo Gasteiger
Referent: Professor Dr.med. Herbert Brugsch
Korreferent: Professor Dr.med. Adalbert Loeschke



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: **3. JUN. 1964**

an dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Herbert
Bergson für seine Liebenswürdigkeit und seine Unterstützung
bei der Fertigstellung dieser Arbeit danken.

E i n l e i t u n g

Wenn Leukozyten der myeloischen Reihe mit Jod in flüssiger oder dampfförmiger Form zusammentreffen, werden unter bestimmten Umständen typische Reaktionen sichtbar; dieses Verhalten bezeichnet man als Jodophilie. Ranvier (42) machte 1877 erstmalig bei Untersuchungen von Eiter eine derartige Beobachtung einer Jodreaktion der Leukozyten geltend. Seine Feststellungen gaben in den folgenden Jahren und Jahrzehnten wiederholt Anlaß zu experimentellen Untersuchungen sowohl klinisch als auch im Tierversuch. Die hierbei gewonnenen Ergebnisse widersprachen sich in Einzelheiten, zeigten aber im Gesamtergebnis viel Gemeinsames. So trat eine positive Jodreaktion im allgemeinen zusammen mit einer Leukozytose, mit Fieberanstieg auf und sprach für eine Bakteriämie. Über die Herkunft der sich mit Jod anfärbenden Substanz liegen widersprechende Meinungen vor. Man nimmt heute an, daß es sich wohl um Glykogen handele. Ein Beweis dafür ist jedoch noch nicht erbracht worden.

Auf Anregung von Herrn Professor Dr. med. Herbert Brugsch machte ich es mir nun zur Aufgabe, diese Jodophilie in einer mir gegebenen Population zu prüfen. Sie setzt sich aus Untersuchungen der Jodreaktion bei verschiedenartigen Krankheitszuständen im Kindesalter zusammen. Mit Hilfe der historischen Ergebnisse und den neueren Arbeiten über Zellstoffwechsel und Phagozytose, sowie den eigenen Beobachtungen am Krankenbett möchte ich versuchen, die Bedeutung der Jodophilie im klinischen Bereich zu klären. Es geht um die Frage: Ist die positive Jodreaktion in ein bestimmtes Krankheitsgeschehen einzuordnen, unter welchen Bedingungen tritt sie auf, kann sie nicht gegebenenfalls doch etwas über den Krankheitsverlauf aussagen?

Historisch - theoretischer Teil

Bei Organuntersuchungen auf Glykogen, vor allem in diabetischen Organismen, beschrieb 1883 Ehrlich (9) genauer die Jodreaktion. Er fand in den Zellen einer diabetischen Niere körnelige bis schollige, bräunliche Ablagerungen, die er als Glykogen ansprach und erklärte die Anhäufungen an diesen Orten durch Resorption von Zucker. Ebenfalls entdeckte er eine "fleckige Bräunung von großer Intensität" bei pneumonischen Infiltraten, die er nach weiteren Untersuchungen durch das Glykogen der weißen Blutkörperchen deutete; denn bei Eiteruntersuchungen verschiedenster Herkunft fand er in dem Paraplasma der Leukozyten ebenfalls eine starke Braunfärbung. Nach seinen Beobachtungen führte er diese Erscheinung auf entzündliche Reize zurück, die in den Leukozyten nach Verlassen der Blutbahn ein Auftreten von Glykogen zur Folge haben sollten.

Auch Gabritschewsky (17) sprach diese mit Jod reagierenden Stoffe als Glykogen an, das sich in den "Eiterkörperchen" sowohl aus Zucker, als auch aus Pepton bilden könne, wie er an Hand von Tierversuchen glaubte bewiesen zu haben, indem er sowohl Zucker, als Pepton in die Bauchhöhle des Tieres injiziert hatte. Er entdeckte neben dem intrazellulären Glykogen eine extrazelluläre Reaktion in Form freier Körnchen verschiedener Größe, die er als normalen Bestandteil des Blutes beschrieb und durch den Zerfall der Leukozyten erklärte. Bei seinen klinischen Untersuchungen fand er jodpositive Zellen sowohl bei bakteriell verursachten Krankheiten, als auch bei Stoffwechsel- und Bluterkrankungen.

Die letzteren Untersuchungen konnten von Czerny (1) bestätigt werden. Dieser beschrieb außerdem die Jodophilie vor allem bei chronischen Erkrankungen, die bei Kindern zu dem Zustand der "Atrophie" und auch zur Kachexie führten, und stellte sie als eine "konstante Teilerscheinung der

kachektisch-hydrämischen Leukozytose" dar. Er fand die Jodophilie auch bei septisch-infektiösen Prozessen sowie bei experimentell erzeugten lokalen Eiterungen. Daß es sich um einen Degenerationsprozeß handeln müsse, stand für ihn fest. Die Substanz selbst hielt er im Gegensatz zu den bisherigen Meinungen für eine Vorstufe des Amyloids.

Livierato (37) wandelte die von Ehrlich angegebene Methode der "Glykogendarstellung" in den Leukozyten geringfügig ab, indem er einen Tropfen Jodgummilösung auf den Finger nahm und die Haut an dieser Stelle durchstach, so daß sich Blut mit der Lösung mischen konnte. Danach wurde von dieser Mischung ein Blutaussstrich gemacht. Dabei begegnete ihm im Blut von Gesunden niemals eine intrazelluläre Glykogenreaktion; er erwähnte ebenfalls das Auftreten von sogenanntem 'extrazellulärem' Glykogen. Im übrigen schloß er sich der Meinung Ehrlichs an, daß eine Vermehrung des Glykogens im Blut überall da zu beobachten ist, wo ein aktiver, entzündlicher Prozeß mit Fieber und Leukozytose einhergeht. Die Herkunft des Glykogens im Protoplasma der weißen Blutzellen war seiner Ansicht nach aus den Eiweißstoffen der Exsudate zu erklären, und er gab als Begründung seiner Beobachtung an, daß er die größte Ansammlung von Glykogen "in Fällen von croupöser Pneumonie mit Albuminurie und Peptonurie" gefunden habe. Dagegen sei das Glykogen in den Ansammlungen neugebildeter Leukozyten an einer lokalen entzündeten Stelle ein normaler Bestandteil des Protoplasmas, den die Zelle in "ihrer jugendlichen Aktivität" selbst erzeugen könne.

Zollikofer (53) untersuchte erstmalig Ausstriche des peripheren Blutes systematisch in bezug auf die jodophile Reaktion der verschiedenen Zellen des myeloischen und lymphatischen Systems und gab dabei zwei verschiedene Färbegrade als jodpositiv an: Eine diffuse, wolkige Bräunung des Protoplasmas bezeichnete er als schwache Reaktion.

Traten jedoch 'distinkt' gefärbte Teilchen auf, sprach er von dem Auftreten einer starken Reaktion. Er beobachtete, im Gegensatz zu allen bisher Genannten, vereinzelt eine Jodreaktion der Lymphozyten und auch der großen, mononukleären Zellen und widerlegte damit die Behauptung, daß die Neutrophilen die einzigen Träger der Jodreaktion seien. Die früher schon erwähnte extrazelluläre Reaktion erklärte er für identisch mit den Thrombozyten. Neben den nach der Ehrlich'schen Methode gefärbten Präparaten, - die luftgetrockneten Blutaussstriche werden in Joddämpfe gelegt -, wandte Zollikofer noch eine zweite Methode an, deren auch ich mich bei den meisten Untersuchungen bediente, und die ich daher im experimentellen Teil näher erläutern werde. Bei dieser Färbung waren die neutrophilen Granulozyten die eigentlichen Träger der jodophilen Substanz.

Bei seinen klinischen Untersuchungen konnte auch er im allgemeinen die positive Jodreaktion bei all den Krankheitsbildern feststellen, die Ehrlich, Livierato und Gabritschewsky beschrieben hatten. Bemerkenswert erscheint mir hervorzuheben, daß Zollikofer niemals bei Scharlach und Erysipel, immer aber bei Diabetes mellitus eine Jodreaktion beobachtete. Neben den oben erwähnten Befunden versuchte er durch Glykogenverfütterung an Mäusen eine Jodreaktion zu provozieren, die jedoch nicht eintrat. Erst wenn subcutan Glykogen, und zwar in verhältnismäßig großen Mengen injiziert wurde, die $1/200$ des Körpergewichts nicht unterschreiten durften, kam es nach geraumer Zeit post injectionem zu einer positiven Jodreaktion. Diese spät einsetzende Reaktion erklärte er damit, daß sie sich nicht auf eine direkte Aufnahme von Zucker in die Leukozyten, sondern auf eine durch die Injektion hervorgerufene Entzündung zurückführen ließe.

Bei der Frage nach dem chemischen Ursprung dieser mit Jod sich anfärbenden Substanz schloß er sich der Anschauung Czernys an, der sie als eine Vorstufe des Amyloids bezeichnete, da er bei Untersuchungen von Eiter häufig eine

violette Färbung größerer Schollen bei Jodanwendung gefunden hatte. Violettanfärbung sei allein wiederum nur für Amyloid bekannt.

Kaminer (30, 31) stellte als erster eine Beziehung zwischen Jodreaktion und Bakteriengiften her. Er verimpfte Bakterien verschiedener Herkunft beim Kaninchen und fand eine positive Jodreaktion der Leukozyten des Blutes bei all den Tieren, die mit Staphylo-, Strepto- und Pneumokokken infiziert wurden. Außerdem erklärte er, daß sämtliche jodophile Reaktionen, die durch Injektion der verschiedenen Lösungen hervorgerufen wurden, nur auf eine Sekundärinfektion durch die unsterilisierten Lösungen zurückzuführen seien, also unabhängig von den entsprechenden Substanzen. Im übrigen deutete er diese Erscheinung als eine Degenerationsform; denn wenn beim Auftreten der jodophilen Zellen im Blut eines mit Ricin vergifteten Tieres das Knochenmark untersucht wurde, war das Knochenmarkspräparat voll von jodempfindlichen Zellen. Das war für ihn der Beweis einer pathologischen Funktion des Knochenmarks und somit eine Degenerationserscheinung. Die 'extrazelluläre' Jodreaktion begegnete ihm ebenfalls; er und auch später Sorochowitsch (45) hielten sie für Kunstprodukte, die bei der Anfertigung der Präparate entstanden seien, und maßen ihr keinerlei Bedeutung bei.

Historisch interessant ist, daß A. Wolff (52), angeregt durch die Untersuchungen Kaminer's, die Jodreaktion als eine mögliche Unterstützung der Metschnikoff'schen Immunitätslehre deutete (38). Dieser verlegte die Fähigkeit der Immunitätsbildung in die polynukleären Leukozyten. Wenn nun, wie Kaminer beschrieb, die Jodophilie infolge eines Zusammentreffens der Leukozyten mit den Bakterientoxinen als eine für den Infektionsvorgang spezifische Veränderung anzusehen wäre, müßte sie ein wichtiges Glied in der Beweiskette für die Metschnikoff'sche Theorie bilden. Wolff zog dies aber in Zweifel, da es einer solchen Reaktion an Konstanz fehle, sie außerdem auch nicht spezi-

fisch für die Einwirkung von Bakterien anzusehen sei, sondern ebenso durch Stoffe wie Argent.nitric. oder Terpentinöl in den Leukozyten des zirkulierenden Blutes erzeugt werden könnte.

Die jodophile Substanz sah er als Glykogen an, das in dieser Art nur durch den Degenerationszustand der Leukozyten zu erklären sei. Einen Zusammenhang zwischen Jodreaktion und Leukozytose, wie er im allgemeinen bisher von allen Autoren angenommen wurde, lehnte Wolff ab. Für ihn bedeutete dieses gemeinsame Auftreten der beiden Erscheinungen nur ein zufälliges Nebeneinanderhergehen.

Im Jahre 1904 beschäftigte sich Sorochowitsch (45) in umfassendster Weise mit allen bis zu der Zeit beschriebenen Beobachtungen über die Glykogenreaktion der Leukozyten und erweiterte und unterbaute die Ergebnisse durch eigene Untersuchungen. Neben den theoretischen Erwägungen versuchte man inzwischen, sie auch in der Klinik anzuwenden. So hatten Goldberger und Weiß (19) durch Experimente die Verwendung dieser Reaktion zu diagnostischen und prognostischen Zwecken auf chirurgischem Gebiet nachgewiesen. Sie behaupteten, daß die Intensität der Jodreaktion von der "Fulminanz eines Eiterungsprozesses" abhinge, seine Ausdehnung dagegen keine Rolle bei der Reaktion spiele. Bei chronischen Eiterungen fanden sie sie negativ und glaubten dadurch einen Hinweis auf okkulte Eiterherde zu erhalten. Sorochowitsch stellte das in Frage. Er wies darauf hin, daß gerade bei den chronischen Eiterungen Fieber sowie ein exaktes klinisches Bild fehlten und daß dabei nun auch die Jodreaktion im Stich ließe.

Wie Gabritschewsky und Livierato gelang es ihm, außerdem mit Injektionen - in diesem Falle sterilen Peptons - eine positive Jodreaktion zu erzeugen; er wandte sich dadurch gegen die Erklärung Kaminer's, alle durch diese Art ausgelösten positiven Ergebnisse würden durch Sekundärinfektionen bewirkt.

Bei Anämien fand er wie Kaminer, Goldberger, Weiß und Wolff niemals jodempfindliche Zellen und widerlegte so die Beobachtung Hofbauers (23) und anderer (1). Nur bei Anämien, die als Begleiterscheinung bei schweren Allgemeinerkrankungen wie Tuberkulose und Carcinom in fortgeschrittenen Stadien auftraten, hatte auch er eine Jodophilie beobachtet. Seine eigenen Untersuchungen führte Sorochowitsch nach der Methode von Ehrlich durch, die er nach vielen Prüfungen modifizierte. Ich werde im methodischen Teil auf ihre Durchführung zurückkommen.

Wie alle anderen fand er in den neutrophilen Granulozyten die Hauptträger der Jodophilie. Seine Färbungen teilte er in drei Stadien ein: 1. die diffuse Färbung, 2. die umschriebene Körnelung, 3. die völlige Metamorphose. Eine Fülle von Krankheitsbildern stand ihm zur Verfügung. Positive Jodreaktion fand er außer bei den üblichen, schon von den anderen Autoren beschriebenen Erkrankungen, auch bei anhaltender Koprostase, einem Fall, der auch bei meinen Untersuchungen positiv war. Sorochowitsch ist geneigt, die positive Jodreaktion als Folge einer Darmintoxikation zu betrachten. Bei allen Bluterkrankungen schien die Jodophilie ihm bedeutungslos. Eine Serie von mit Tetanus infizierten Tieren zeigte ebenfalls negative Ergebnisse. Zu prognostischen und diagnostischen Zwecken sei sie, seiner Meinung nach, einzig zur Unterscheidung zwischen Arthritis gonorrhoeica acuta und Arthritis rheumatica acuta geeignet, da sie bei letzterer immer negativ ausgefallen sei im Gegensatz zur ersteren. Er stellte an seinen Beobachtungen fest, daß sowohl Bakterien und Toxine, als auch anorganische und organische Stoffe wie Öle eine Jodreaktion auslösen können. Über das chemische Verhalten der jodempfindlichen Substanz gibt er nur andeutungsweise Auskunft, schließt sich aber grundsätzlich der Meinung Ehrlichs an, daß es sich um glykogene Degeneration handeln müsse, und weist auf die Glykolyse hin, da zum Bestandteil jeder Zelle Glykogen gehört, das bei Bedarf mit Hilfe eines Ferments verwandelt wird.

Durch Schwächung und Vernichtung des Fermentes, z.B. durch Bakterien, käme es dann zu einer Anhäufung von Glykogen und somit zur Darstellung durch Jod. Alle seine Nachuntersuchungen mit vergleichenden, spezifischen Amyloid-Färbungen zeigten nicht das charakteristische Bild, das vorher bei der Jodprüfung zu sehen war, und er stellte sich somit gegen Czernys und Zollikofers Auffassung, nach der die Jodophilie eine amyloidähnliche Substanz war.

Vergleichende Untersuchungen zwischen der Jodreaktion und der Best'schen Karminfärbung wurden von Neukirch (40) durchgeführt. Die Best'sche Karminfärbung, ebenfalls eine Glykogenfärbung, ergibt haltbarere und zuverlässigere Präparate, als man sie bei der Jodmethode erhält. Jedoch zeigte sich, wie es ein Autor (18) ebenfalls wesentlich später beschrieb, die Karminfärbung nicht identisch mit der Jodfärbung; die eigentliche jodophile Substanz der Leukozyten entzog sich der Best'schen Färbung.

1935 veröffentlichte Girardin (18) eine Arbeit über die Frage der jodophilen Substanz. Im Gegensatz zu allen bisher genannten Autoren fand er im normalen Blut rund $1/5$ der Leukozyten jodophil, und erst Steigerungen über 25 - 30 % deuteten seiner Meinung nach auf eine echte Jodophilie. Er gab ebenfalls an, daß bei septischen Affektionen eine deutliche Vermehrung der jodpositiven Zellen auftrat und daß diese wohl mit einer Leukozytose parallel gehen könnte aber nicht müßte. Außerdem konnte er wiederum Czernys Beobachtungen, daß bei Kachexie und Atrophie im Kindesalter eine positive Jodreaktion auftritt, bestätigen.

Das Hauptgewicht seiner Untersuchungen legte er jedoch auf die Beziehung zwischen Jodophilie und Ernährung. Nahrungsaufnahme, - die Art der Nahrung spielte dabei keine Rolle -, ließ die Zahl der mit Jod anfärbbaren Leukozyten ansteigen. Das Maximum der Zunahme war etwa eine Stunde nach der Mahlzeit erreicht. Um etwa 1 - 2 Stunden war der Anstieg der Kurve bei Resorptionsstörungen, wie Dyspepsie, verzögert. Der Nüchternwert wurde im allgemeinen in der 3. Stunde wieder

erreicht. Bei Diabetes mellitus fand er gleichfalls eine positive Reaktion, deren Maximum sich im Coma zeigte. Einen Einfluß von Insulin auf die jodophile Substanz konnte er nicht beobachten.

Ludwig Bachmann (2) untersuchte das Phänomen der Jodophilie, indem er, basierend auf den Voruntersuchungen von Hoff (24, 27, 28, 29), durch Injektion von Bakterienstoffen und durch zentralnervöse Reizungen bei Kaninchen experimentell eine Leukozytose mit Fieberanstieg erzeugte. Gleichzeitig mit der Leukozytenzahl fertigte er Blutaussstriche mit Jodfärbung an. Er ging nach der von Sorochowitsch angegebenen Methode vor und beobachtete die Jodaffinität wie die meisten der Autoren in den neutrophilen Granulozyten. Nach Injektionen von Pyriker, einem Bakterieneiweißstoff, in langsam ansteigender Menge konnte er eine Leukozytose bis zu 21 000/cmm erzeugen und erhielt nach den Injektionen einen deutlichen Anstieg der Jodophilen, deren Zahl sich als dosisabhängig erwies. Der Anstieg der jodophilen Zellen verlief zunächst parallel mit dem Anstieg der Leukozyten, nach Erreichen des Maximums jedoch fielen erstere wesentlich rascher ab, während letztere zahlenmäßig ziemlich gleich blieben. Einen gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen dem Verhalten der jodempfindlichen Zellen im Blut, ihrer Zahl und Lebensdauer und dem Verlauf der Leukozytose konnte auch er nicht beweisen. So zeigte sich z.B. die Jodophilie noch während der initialen Leukopenie (26, 28).

Ebenfalls konnte Bachmann durch Luftfüllung der Hirnventrikel eine Leukozytose bzw. die typische Reaktionsbewegung der Leukozyten des Blutes bis zur Leukozytose erzeugen, fand jedoch dabei niemals die Jodreaktion. Er schloß daraus, daß die Jodophilie nicht der zentralen Regulierung unterliege. Es sind jedoch auch die bakteriell ausgelösten Leukozytenbewegungen zentraler Steuerung unterstellt (Hoff). Er bewies es mit Hilfe von Tierversuchen, bei denen unter Erhaltung der Verbindung der vegetativen Bahnen zwischen Zentrum und Peripherie eine Leukozytose auf Grund bakteriell-

ler Einwirkung möglich war, die nach Durchschneiden der genannten Bahnen nicht erzeugt werden konnte. So wurde von Bachmann der Schluß gezogen, daß die Wirkung der Bakterientoxine auf die Leukozyten in zwei Komponenten zerfallen müsse, deren eine über die vegetativen Zentren ihren Einfluß auf das Knochenmark ausübe, deren andere dagegen als humorale Einwirkung in den Stoffwechsel der Leukozyten eingreife und in der Jodophilie sichtbar zutage träte.

Den Einfluß, den andere humorale Faktoren auf die Leukozyten des Blutes ausüben, beobachteten Köhler und Beer (34) bei Hormongaben von ACTH und Cortison. Es kam zu einer Leukozytenvermehrung, wobei sich die Normalformen verminderten, Abbauförmen und Intermediärtypen vermehrt auftraten. Diese Hormoninjektionen verursachten gleichzeitig eine deutliche Zunahme von jodophilen Zellen, die erst mit Rückgang der Leukozytose wieder verschwanden. Die jodophile Substanz trat immer in den Leukozyten auf, die hier als Abbauförmen beschrieben wurden. Die Verfasser kamen zu dem Schluß: "Wenn der Anstieg der Abbauförmen durch Stressoren wie ACTH oder Cortison vor allem auf einer Verzögerung der abbauenden Vorgänge beruht, so ist die Jodophilie ein Zeichen dafür, daß unter der Einwirkung der genannten Hormone, Stoffwechsel, Struktur und Funktion bestimmter Zellen für besondere Aufgaben, wie z.B. Infektbekämpfung verändert werden."

Daß die Jodophilie im Zeichen einer gesteigerten Zell-tätigkeit auftritt, konnten anhand von intensiven, tier-experimentellen Studien mit bakteriellen Pyrogenen aus gramnegativen Keimen Keiderling und Schmidt (33) zeigen. Sie untersuchten systematisch eine Anzahl von Kaninchen und Ratten, indem sie ihnen gereinigte Fraktionen pyrogener Stoffe injizierten und sowohl qualitative als auch quantitative Änderungen des weißen Blutbildes beobachteten. So fanden sie u.a., daß mit steigender Pyrogendosis auch die Anzahl der jodpositiven Zellen der untersuchten Tiere anstieg. Leukozytose bzw. Granulozytose zeigte sich bei

allen diesen Versuchen nicht unbedingt abhängig von der Dosierung. Die größte Zahl jodophiler Zellen fand sich fast gleichmäßig im Stadium der ausgeprägtesten Lymphopenie. Neben diesen in vivo durchgeführten Versuchen konnten sie in vitro mit defibriniertem Blut und pyrogenen Reizstoffen die gleichen Beobachtungen machen. Hier allerdings ließ sich eine Dosisabhängigkeit der einzelnen Reizstofftypen auf die Jodophilie nicht erkennen.

Experimenteller Teil

Methode und Material der Untersuchungen

Um die jodophilen Leukozyten nachzuweisen, wurden von den Kindern nüchtern Ausstriche des peripheren Blutes angefertigt, die auf zwei verschiedene Arten mit Jod gefärbt wurden. Die weitaus größere Zahl der Untersuchungen wurde nach der Methode durchgeführt, die Zollikofer (53) in seiner Arbeit angab. Danach werden eben angefertigte Blutausstriche in noch feuchtem Zustand in eine mit Joddämpfen angefüllte Kammer gelegt, in der sie ca. 20 - 30 Minuten belassen werden. Anschließend werden die makroskopisch gelblich-bräunlich gefärbten Präparate mit einer konzentrierten Laevulose-Lösung, die als Immersionsmittel dient, sofort mikroskopiert, da diese Färbung nur begrenzt haltbar ist. Im mikroskopischen Bild finden sich die Erythrozyten homogen gelblich-bräunlich angefärbt. Die Leukozyten zeigen unter normalen Umständen fast keine Färbung, nur die Kernstruktur hebt sich etwas stärker grauweißlich hervor. Unter gewissen Voraussetzungen kommt es zu einer Anfärbung der neutrophilen Granulozyten, die dann in ihrem Cytoplasma eine bräunliche, feine, bis schwarzbraune, schollige Granulierung aufweisen können. Zum Teil ist die Körnelung zur Peripherie hin verlagert, der Zellkern ist deutlich ausgespart und zeigt keine Färbung. Eine extrazelluläre Reaktion wie Kaminer, Livierato, Zollikofer und Bachmann habe ich niemals beobachten können. Zeigten sich außerhalb der Zellen schwarzbraune körnelige Gebilde, schienen es mir Verunreinigungen der Präparate zu sein.

Ein anderer Teil der Untersuchungen wurde nach der Methode von Ehrlich in der Modifikation von Sorochowitsch mit einer Lösung in folgender Zusammensetzung angefertigt:

Jod. pur.	1.0
Kal. jod.	3.0
Gummi arabic.	60.0
Aqua dest.	100.0

Lufttrockene Ausstriche wurden 3 Minuten mit der Lösung gefärbt und dann eingedeckt. Anschließend erfolgte die Auswertung der Präparate. Diese Methode hatte den Vorteil längerer Haltbarkeit der Präparate.

Gleichzeitig mit der Prüfung der Jodreaktion wurde die Leukozytenzahl bestimmt und das Differentialblutbild ausgezählt. Bei der Auswertung der Jodreaktionen wurden bei einem Teil der Präparate auf 100 Zellen jodpositive und jodnegative Leukozyten gezählt. Bei dem anderen Teil der Untersuchungen wurde auf die Auszählung bewußt verzichtet, da es mir nicht auf die genaue Zahl der jodophilen Zellen ankam, sondern es mir wichtiger schien, festzustellen, ob überhaupt ein Auftreten bzw. ein gehäuftes Auftreten zu beobachten war. Da unter normalen Bedingungen im Durchschnitt sich höchstens 1 - 2 % jodpositiver Zellen zeigten, bedeutete es keine Schwierigkeit, eine Vermehrung derselben festzustellen.

Zu den Untersuchungen wurden insgesamt 389 Kinder im Neugeborenenalter bis zum 14. Lebensjahr herangezogen. Bei allen diesen Patienten wurde nach der stationären Aufnahme, ohne Rücksicht auf die Einweisungsdiagnose, neben den üblichen Untersuchungen die Jodreaktion geprüft. Dabei ergab sich, daß gerade einige der Kinder mit hochfieberhaften Erkrankungen bereits ambulant mit Sulfonamiden oder Penicillinen vorbehandelt waren, also das Initialstadium, das nach der Literatur ausschlaggebend für die Jodophilie sein soll, teilweise coupiert war. Im ganzen waren jedoch diese Fälle verschwindend gering, so daß sie für die Gesamtbetrachtung nicht von Bedeutung sind.

Tabelle I

Fie- Früh-Nie- Bron- An- Lymph-Erkr. Oti-Bron-Fu- Schar-Der-Ver- Sto-Ruhr Ob- Ery- berh.geb. ren-cho- ginaaden. d.kag.-tis chi- run-lach ma-gif- ma- sti-si- Inf. erkr.pneum. colli Darm- me- tis ku- ti- tung ti- pa- pel Trakt. dia lose tion																			
Jodneg. Reakt.	48	20	8	15	16	5	53	8	18	4	14	8	8	4	1	0	0		
Davon Leuko- cytose	(18)	-	-	(6)	(6)	(1)	(10)	(3)	(3)	(2)	(1)	-	-	-	-	-	-	-	-
Jodpos. Reakt.	18	2	1	4	16	2	9	4	6	1	13	1	1	1	1	1	1	1	1
Davon Leuko- cytose	(5)	(1)	-	(4)	(8)	-	(4)	(1)	(1)	(1)	(5)	-	-	-	-	(1)	(1)	(1)	(1)
Ins.ges.	53	22	9	19	32	7	62	12	24	5	27	9	9	5	2	1	1	1	1

E r g e b n i s s e

Von 389 untersuchten Fällen haben 73 eine Jodophilie gezeigt. Die Stadien der Jodreaktion waren bei den Einzelnen verschieden ausgeprägt, bei einigen ließ sich nur eine diffus bräunliche Färbung des Cytoplasmas beobachten, während andere, die meisten, eine deutliche bräunliche bis braunschwarze, schollige Granulierung zeigten. (siehe Foto).



Sie war immer in den neutrophilen Leukozyten zu finden. Eine Jodreaktion in den Lymphozyten, wie sie H. Schmidt in seiner Arbeit hin und wieder angibt, konnte ich niemals nachweisen. Es hatten also von 389 Kindern 18,7 % der Untersuchten eine positive Jodreaktion gezeigt.

Diese 389 untersuchten Patienten teilen sich in 45 verschiedene Erkrankungen auf, von denen nur bei 18 eine Jodophilie festzustellen ist. Die Verteilung dieser 18 Gruppen ist aus Tabelle 1 ersichtlich. Von diesen wiederum sind 6 nochmals auszuklammern. Sie lassen keine Rückschlüsse auf das Auftreten der Jodophilie zu, da die Anzahl der Untersuchungen zu gering ist. Von diesen insgesamt auf 45 Krankheitsbilder aufgeteilten untersuchten Personen hatten etwa 8 Gruppen nach den bisherigen Erkenntnissen der älteren und neueren Literatur wohl mit Sicherheit keine Jodreaktion zeigen können; da es sich bei ihnen vor allem um angeborene Organfehler, Mißbildungen und lokale Verletzungen handelte. Sie spielen bei meinen Untersuchungen zahlenmäßig nur eine kleine Rolle, so daß bei der Betrachtung das Gesamtbild nicht wesentlich verändert wird.

Bei allen Untersuchungen der Jodophilie im peripheren Blut habe ich niemals so hohe positive Werte verzeichnen können, wie Girardin sie beschrieben hatte. Die Zahl der jodempfindlichen Zellen lag auch bei ausgeprägten Fällen nie höher als 40 %.

Einer kleinen Gruppe von Patienten wurde in bezug auf die Jodreaktion besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Bei 22 Frühgeborenen konnte ich die Reaktion im peripheren Blut untersuchen. Sie zeigte sich im allgemeinen negativ. Nur bei 2 Patienten ließ sich eine Jodophilie nachweisen. Bei einem dieser Säuglinge handelte es sich um eine angeborene Lues mit positiven Seroreaktionen. Die Jodophilie war ca. über 8 Tage nach Behandlungsbeginn nachweisbar. Bei dem zweiten Kind war keine Ursache ersichtlich, die

eine Jodreaktion hätte auslösen können. Die einzige Auffälligkeit bot sich in dem Blutbild des Kindes, das gegenüber dem der anderen eine deutliche Linksverschiebung erkennen ließ. Körpertemperatur und klinisches Bild gaben keinen Anhalt für einen entzündlichen Prozess. Also läßt sich nach diesen Untersuchungen sagen, daß sich normalerweise, wie nach allen bisherigen Angaben zu erwarten war, eine Jodophilie bei einem gesunden Frühgeborenen nicht nachweisen läßt.

D i s k u s s i o n

Die Untersuchungen der Jodophilie waren natürlich nur bei dem Teil der möglichen Erkrankungen im Kindesalter, der mir zur Verfügung stand, angestellt worden. Eine positive Jodreaktion bei weiteren seltener auftretenden Krankheiten wäre demnach denkbar.

Die Jodreaktion fiel überall da positiv aus, wo es sich um ein akutes Geschehen, in den meisten Fällen um eine Infektion im Sinne einer Bakterieneinwanderung mit Bakteriämie handelte. Praktisch wurde dadurch wieder bestätigt, was auch schon Kammerer, Zollikofer, Gabritschewsky, Wolff, Livierato und Sorochowitsch beobachteten und was in jüngster Zeit durch die Tierversuche mit pyrogenen Stoffen (Hoff, Bachmann, Keiderling, Schmidt) experimentell bewiesen wurde. Ein systematisches Zusammengehen der Jodophilie mit einer Leukozytose der Granulozyten war nicht nachzuweisen. Ebenso ergab sich keine Abhängigkeit der Stärke der Reaktion bzw. der Zahl der jodophilen Zellen von der Höhe der Leukozytose oder der Temperatur, wie sie bei den älteren Autoren (Goldberger und Weiss) angenommen wurde. Zwar ging häufig die Jodreaktion mit Leukozytose und gleichzeitiger Linksverschiebung einher, beinahe ebenso häufig konnte sie sich stark positiv bei völlig normaler Leukozytenzahl zeigen.

Bei meinen Untersuchungen traten bei Scharlach und Angina prozentual die meisten jodpositiven Reaktionen auf. Von 27 Patienten, die unter der erstgenannten Krankheit litten, konnten Blutaussstriche, die dann mit Jod gefärbt wurden, angefertigt werden. 14 von ihnen zeigten keine Jodfärbung, aber bei 13, fast 50 %, war z.T. eine sehr deutliche positive Reaktion nachweisbar. Haemolytische Streptokokken konnten bei 5 der jodpositiv Reagierenden gezüchtet werden, während sich nur bei 3 Abstrichen der anderen Gruppe Wachs-

tum zeigte. Bei dem Krankheitszustand einer Angina in den verschiedenen Stadien fand sich bei den von mir untersuchten 32 Fällen in 50 % der Fälle die Jodophilie.

Stellt man die Leukozytenzahl und die Differentialblutbilder beider Gruppen sowohl von Scharlach als auch von Angina gegenüber, so ergeben sich erst bei näherer Betrachtung deutliche Unterschiede (siehe Tabelle 2 und 3). Errechnet man die Mittelwerte der Gesamtleukozytenzahl für jede Gruppe, so zeigen sich Differenzen. Bei Scharlach stehen die jodpositiven Reaktionen mit einem Mittelwert von 10 700 Leukozyten den jodnegativen mit einem Mittelwert von 8 300 Leukozyten gegenüber, bei den Anginen ist das entsprechende Verhältnis 12 000 zu 9 700, so daß sich bei beiden Erkrankungen beim Vergleich der Durchschnittsleukozytenzahlen ein Unterschied von rund 2 000 Leukozyten ergibt. Wenn auch diese Differenz nicht sehr groß ist, so erscheint es mir doch erwähnenswert, daß trotz einzelner, recht unterschiedlicher Werte der Leukozytenzahlen, die jodpositive Gruppe mit größerer Wahrscheinlichkeit mit Leukozytose einhergeht als die, die keine Jodreaktion zeigt. Die beiden Krankheitsbilder weisen außerdem, ziemlich gleichmäßig über beide Gruppen verteilt, zum Teil deutliche Linksverschiebungen auf, die aber keinen Anlaß zu irgendwelchen Vermutungen über Auftreten oder Nichtauftreten der Jodophilie geben. Mit dieser Beobachtung möchte ich mich in Gegensatz zu Zollikofer und Sorochowitsch stellen, die bei ihren Untersuchungen bei Scharlach keine positive Jodreaktion gefunden hatten, während ich von meinen Ergebnissen ausgehend sagen muß, daß gerade bei der Scharlacherkrankung die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Jodreaktion höher liegt als bei vielen anderen Erkrankungen.

T a b e l l e II - S C H A R L A C H

Jodpositive Fälle								Jodnegative Fälle							
Name	Leuko.	Ba	Er	St	Seg	Ly	Mo	Name	Leuko.	Ba	Er	St	Seg	Ly	Mo
P.J.	10 700		1	5	76	16	2	D.L.	9 200	1	3	4	63	23	6
H.J.	7 000	1	15	2	41	34	7	F.L.	5 200		10		52	35	5
R.S.	9 300		1	10	52	32	5	M.Sch.	7 500		2	5	60	25	8
J.Sch.	7 200			13	46	32	9	I.Pf.	5 600		4	5	56	32	3
C.V.	5 700	1	5	6	14	64	10	F.M.	12 800		4	7	37	39	13
M.St.	15 200			3	89	4	4	F.G.	7 300		11	1	30	53	5
S.B.	6 100		4	11	65	18	2	B.K.	13 300	1	5	20	54	10	10
T.W.	17 100	2	5	12	64	9	8	J.L.	9 600		3	24	52	16	5
P.B.	7 000		5	8	49	36	2	D.M.	4 300		3	3	60	25	9
Th.L.	9 100		9	4	47	32	8	S.L.	8 800			10	50	30	10
G.L.	13 000		1	24	64	5	6	A.St.	8 700		3	16	43	28	10
V.E.	18 900		9	10	61	13	7	U.Th.	10 800	2		1	74	16	7
F.E.	12 800		8	1	47	43	1	W.	3 900	1	5	4	28	58	4
								A.	9 100	1		14	63	13	9

M ≈ 10 200

M ≈ 10 200

M = Mittelwert

T a b e l l e III - A N G I N A

Jodpositive Fälle								Jodnegative Fälle							
Name	Leuko.	Ba	Bo	St	Seg	Ly	Mo	Name	Leuko.	Ba	Bo	St	Seg	Ly	Mo
G.M.	11 000			6	55	23	16	J.K.	8 200			3	53	39	5
R.Sch.	10 500			5	75	18	2	E.M.	11 000		2	8	66	17	7
J.F.	9 400		1	4	69	19	7	R.K.	8 100			16	41	32	11
A.B.	18 800	1	1	4	71	21	3	A.G.	5 800			16	21	51	12
R.Sch.	9 800			7	74	12	7	P.Sch.	6 700		7	2	36	50	5
M.G.	17 600	1		4	69	22	4	M.B.	10 600		1	7	47	27	18
G.Sch.	13 700			8	42	23	21	G.V.	11 500			6	66	19	9
R.Sch.	11 600		1		74	22	3	M.L.	7 900			9	55	34	1
R.N.	21 000			12	48	34	6	B.J.	11 000			8	76	12	4
T.D.	12 000		1	13	57	20	9	B.J.	6 900	1	9	1	27	55	7
A.Sch.	7 200			11	61	23	5	P.Sch.	16 000			18	58	18	6
J.H.	8 700		1	4	53	37	5	E.S.	6 000		3	3	59	29	6
B.B.	7 200			3	58	24	15	B.B.	11 800			4	27	63	6
A.R.	9 700	1	5	12	28	47	7	M.St.	8 900			5	69	19	7
R.N.	14 600			20	58	13	9	R.R.	14 400		2	7	60	28	3
K.R.	9 000	1		15	41	32	11	A.B.	6 900			19	44	30	2

Σ 12 000
Σ 9 700

L. = Mittelwert

Bei der Gruppe der sogenannten fieberhaften Infekte, bei denen anfangs meist sehr hohe Temperaturen zu verzeichnen sind, die aber insgesamt wieder rasch entfiebern, läßt sich überwiegend keine Jodreaktion nachweisen, obwohl häufig eine beachtliche Leukozytose bestand, die einen positiven Ausfall der Jodreaktion vermuten ließe. Demgegenüber zeigt ein anderer großer Teil dieser kurzen, fieberhaften Infektionen, bei denen keine Jodreaktion nachzuweisen war, völlig normale Leukozytenzahlen und nur geringe Veränderungen des Differentialblutbildes. Das Auftreten der Jodophilie bei dieser Gruppe ist im Zusammenhang mit den anderen dazugehörigen Komponenten zu uncharakteristisch und unsicher, um eventuelle diagnostische Rückschlüsse ziehen zu lassen.

In der älteren Literatur wird von den Autoren hervorgehoben, daß sie bei Diabetes mellitus Jodophilie nachweisen konnten (Gabritschewsky, Zollikofer, Kaminer, Girardin), wobei sie im comatösen Zustand am stärksten gewesen sein soll. Da in der Pädiatrie der Diabetes mellitus selten ist, hatte ich nur bei 2 Kindern die Gelegenheit, derartige Feststellungen nachzuprüfen. Beide Fälle zeigten ein negatives Ergebnis. Die Stoffwechselentgleisung war nicht so sehr ausgeprägt, Aceton nur anfangs nachweisbar, der Blutzucker lag um 328 mg%. Untersuchungen über den Glykogengehalt der Leukozyten, die sowohl von Valentine (46) als auch von Esmann (7) angestellt wurden, ergaben bei Diabetikern keine Änderungen bzw. eine leichte Abnahme desselben gegenüber Normalpersonen. In der Annahme, daß es sich bei der jodophilen Substanz um Glykogen handelt, wäre demnach bei meinen Untersuchungen das Nichtauftreten der Jodreaktion bei Diabetes mellitus wahrscheinlicher als die Ergebnisse der oben genannten Verfasser.

Im ersten Teil der Arbeit erwähnte ich einen Fall von hartnäckiger Obstipation, wo sich eine Jodophilie fand, wie sie auch Sorochowitsch erwähnte. Ob sich die positive Reaktion auf die Koprostase zurückführen läßt, scheint mir

fraglich, ich meine vielmehr, daß es sich um einen Zufallsbefund handelt.

5 Fälle der Untersuchungen erscheinen mir in besonderer Weise erwähnenswert. Dabei handelt es sich um 3 Kinder mit Erkrankungen aus dem Gebiet der Dyspepsie und Dystrophie, dazu um 1 Kind mit schwerem acetonämischen Erbrechen und ein 5. Kind, das das Bild einer klinischen Ruhr bot. Bei letzterem verliefen alle bakteriellen Stuhl- und Blutuntersuchungen negativ, so daß wahrscheinlich eine akute Gastroenteritis vorgelegen hat. Es fand sich bei allen 5 Kindern keine wesentliche Temperaturerhöhung, abgesehen von einem Kind, das rezidivierend erbrach und um 38° fieberte. Die Blutsenkung war bei allen im Normbereich. Die Blutbilder boten bis auf eine geringgradige Anämie bei 2 Kindern und einer beachtlichen Linksverschiebung bei dem Kinde mit der akuten Gastroenteritis keine Besonderheiten und normale Leukozytenzahlen. Bei allen war eine deutliche und vermehrte jodophile Reaktion zu beobachten. Der äußere Aspekt der kleinen Patienten zeigte eine erhebliche Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Da eine infektiöse Ursache aus den Hämatogrammen sowie aus der Blutsenkung nicht eindeutig zu ersehen war, konnte man fast meinen, Czernys Anschauung des Auftretens der Jodophilie bei kachektisch-hydrämischen Zuständen bestätigt zu finden. Da diese Meinung jedoch allgemein abgelehnt wurde (45, 52), möchte ich trotz fehlender Änderungen der Blutbefunde die Ursache in einer Infektion suchen. Das Fehlen des Fiebers und der Veränderungen im Blutbild ist möglicherweise auf eine vorübergehende Unfähigkeit des Körpers, infolge des großen Flüssigkeitsverlustes Temperatur bzw. Leukozytose zu erzeugen, zurückzuführen.

Über den Entstehungsmechanismus der Jodreaktion sind bisher schon viele hypothetische Überlegungen ausgesprochen worden, die auch in Zusammenhang mit pathologischen Leukozytenformen stehen (5). Eine Definition, um welche Substanz es sich handelt, ließ sich bisher auch noch nicht mit Hilfe

der Zytochemie erbringen. Zur Frage der Klärung dieser Substanz bemüht, füge ich die mir zur Verfügung stehenden Erörterungen über den Glykogengehalt der Leukozyten ein.

In der älteren Literatur, wie ich im Anfang der Arbeit bereits erwähnte, einigte man sich mit Ausnahme einiger Autoren (Goldberger und Weiß, Czerny, Zollikofer) dahin, daß es sich bei dieser Substanz um Glykogen handeln müsse. Als Beweis dafür wurde angeführt, daß sich nach parenteraler Kohlehydratzufuhr eine vermehrte Jodreaktion zeige, daß die Substanz eine besondere Affinität zu Jod besitze, und daß sie eine leichte Wasserlöslichkeit habe; denn man erklärte das Auftreten bzw. das Fehlen der Reaktion mit der verschiedenen Löslichkeit der Substanz oder mit einer eventuellen Bindung an Trägersubstanzen. Czerny und Zollikofer hielten die Jodophilie für eine Vorstufe des Amyloids, während Goldberger und Weiß sich dafür entschieden, daß es sich um Pepton handele.

Mit dem auf mikrochemischem Wege festgestellten Glykogengehalt von Leukozyten und der Jodreaktion befaßte sich J. de Haan (20). Sie deutete seiner Meinung nach nicht auf eine Glykogenbildung, sondern eine -freimachung. Er beobachtete keinen wesentlichen Unterschied des Glykogengehalts der Exsudatleukozyten von dem der Blutleukozyten, ferner, daß das Nichtauftreten der Jodreaktion und ihr Schwinden auf eine Zelllysis zurückzuführen sei und lehnt eine Erklärung durch die Wasserlöslichkeit völlig ab. Diese Ausführungen J. de Haans legen auch Willstätter und Rhodewald (50) ihren Beobachtungen und Deutungen zu Grunde. Sie gehen sogar einen Schritt weiter, indem sie auf die Phagozytose hinweisen und den hierfür notwendigen Betriebsstoff im gebundenen Glykogen der Zelle sehen.

Daß der Glykogengehalt der Granulozyten, die bei allen neueren Untersuchungen als die signifikanten Repräsentanten der Glykogenträger des peripheren Blutes angesehen wurden, einem Wechsel unter den verschiedensten Bedingungen unterlegen ist, geht aus einer sehr interessanten Arbeit von

Valentine, Follette und Lawrence (46) hervor, die den Glykogengehalt der Leukozyten unter physiologischen und pathologischen Bedingungen untersuchten. Sie fanden bei Normalpersonen einen durchschnittlichen Glykogengehalt von 75,1 mg auf 10^{10} myeloische Leukozyten bezogen. Bei Nahrungskarenz oder -aufnahme zeigte sich kein Unterschied. Ebenfalls ergaben Untersuchungen von Diabetikern, bei denen der Blutzuckerspiegel zwischen 138 - 608 mg% schwankte und von Personen, die z.T. mit hohen Dosen Cortison oder ACTH behandelt wurden, keine Abweichung des Glykogengehalts der Zellen von den Vergleichspersonen, obwohl 2 Jahre vorher von anderen (3) unter dem Stimulus von ACTH eine Glykogenvermehrung in Granulozyten beobachtet worden war. Esmann bestätigte und erweiterte noch die Befunde in bezug auf Untersuchungen bei Diabetikern. Hingegen fanden Valentine, Follette und Lawrence bei Prozessen, die eine neutrophile Leukozytose auf Grund von Infektionen zeigten, einen durchschnittlichen Glykogengehalt von 86,7 mg/ 10^{10} myeloischer Leukozyten, ein Wert, der wesentlich über dem Normalwert lag, wenn man gleichzeitig dabei beachtet, daß ca. 40 % der untersuchten Werte dieser Gruppe über 90 mg lagen. Staub, Mesey und Golasdas (44) fanden ebenfalls Hyperleukozytose mit Hyperglykogenämie einhergehend. Diese Beobachtung des Anstiegs des Glykogengehalts während einer infektiösen Leukozytose geht parallel mit der immer wieder beobachteten Koppelung zwischen Jodophilie und Leukozytose bei Infektionen. Daß ein Zusammenhang zwischen Jodophilie und Glykogengehalt der Granulozyten zu finden ist, wird gleichzeitig noch aus weiteren Untersuchungen ersichtlich, die die oben genannten Autoren bei der chronischen, myeloischen Leukämie fanden. In den myeloischen Zellen dieser Patienten war der Glykogengehalt um die Hälfte niedriger als bei den Normalpersonen (36). Sorochowitsch hatte auch bei Leukämie nie eine Jodreaktion beobachten können. Außerdem zeigen alle Leukosezellen zum größten Teil verminderte Fermentaktivitäten, vor allem der Milchsäuredehydrasen (47),

und in Myelozyten läßt sich die Jodreaktion ebenfalls nicht nachweisen (39).

Am Schluß des oben genannten Referates von Valentine geht jener auf Beobachtungen ein, die in seinem Labor gemacht wurden. Es zeigt sich eine Parallele zwischen Glykogengehalt der Zellen und Aktivität der alkalischen Phosphatase bei neutrophiler, infektiöser Leukozytose, was von anderen Untersuchern ebenfalls bestätigt wurde (35); im Gegensatz dazu steht der Phosphatasemangel der Granulozyten bei chronischen Myelosen.

Die Identität von Glykogen und jodophiler Substanz in den Segmentkernigen glaubten Hertl und Finzer (21) auf Grund zytochemischer Untersuchungen an Liquorzellen nachgewiesen zu haben. Das gleiche pathophysiologische Auftreten sowohl des Glykogens als auch der Jodophilie, der für beide gleiche Lagerungsort und dieselbe morphologische Lagerung brachte sie zu dieser Überzeugung.

Wie schon oben erwähnt (Willstätter und Rhodewald), wurde bereits vor 30 Jahren auf den Zusammenhang zwischen Jodophilie und Phagozytose-tätigkeit hingewiesen. Bachmann griff danach als erster dieses Problem auf und prüfte die Einwirkung von Bakterienstoffen auf das periphere Blutbild in Zusammenhang mit der Jodophilie. Die Ergebnisse erwähnte ich bereits im ersten Teil. Jedoch stellte er keine Behauptung über die Aktivität und Funktionstüchtigkeit der Zellen auf. Einige Jahre später gelang es durch die Möglichkeit der Reindarstellung der Komponenten bakterieller Reizstoffe durch Trennungsv erfahren (51, 32) noch rascher und differenzierter den Einfluß der einzelnen Komponenten auf quantitative und qualitative Änderungen des Blutbildes, vor allem auf die Leukozyten und den Fieberverlauf, zu ermitteln. Die intravenösen Injektionen der gereinigten Inhaltsstoffe der Bakterien zeichneten sich gegenüber der bakteriellen Vaccine abgetöteter Bakterien durch einen wesentlich schnelleren Reaktionseintritt, gleichfalls aber auch kürzeren und heftigeren Reaktionsablauf aus. Außerdem

bewirkten diese Änderungen des Stoffwechsels sowohl des Gesamtindividuum als auch der einzelnen Zelle (8). Es kommt zu einer adrenergisch bedingten Hyperglykämie, die dem Fieber vorangeht mit gleichzeitiger Glykogenverarmung der Leber. Die Funktion der weißen Blutzellen wird geändert, es zeigt sich eine eindeutig gesteigerte, positiv leukotaktische Wirkung derselben.

In diesem Zusammenhang sollen die Beobachtungen von L. Fleck (10, 11) nicht unbeachtet gelassen werden, der unter dem Reiz von Entzündungen eine verstärkte Haftfähigkeit der Leukozyten untereinander fand, die er mit Leukergie bezeichnete. Bei den leukergischen Leukozyten zeigte sich eine größere Motilität und gesteigerte Phagozytosefähigkeit.

Außerdem treten Oberflächen- und Ladungsänderungen der Leukozyten ein, die ebenfalls Ausdruck einer gesteigerten Phagozytoseaktivität der Granulozyten sind. (6, 14). Fritze und Wendt vermuteten das Auftreten eines phagozytosefördernden Faktors im Plasma bei Kaninchen, der zeitlich in die leukopenische Phase fällt, die, nach Hoff, der Leukozytose vorangeht. Aus den weiteren Untersuchungen geht außerdem noch hervor, daß nicht die bakteriellen Reizstoffe direkt alle diese Vorgänge auslösen, sondern daß sowohl Fieberreaktion als auch Phagozytosefunktion durch einen endogenen Mechanismus unter Mitwirkung des Fermentsystems der Granulozyten zustande kommen (15, 41). F. Wendt und J.Y. Kim (48) gehen noch weiter auf diesen endogenen Mechanismus ein. Es gelingt durch Inkubation von bakteriellem Endotoxin mit menschlichem Blut ein sekundäres, fiebelerzeugendes Prinzip entstehen zu lassen, nach dessen intravenöser Injektion z.B. die Fieberreaktionen und die Leukozytose vorverlegt werden. Sie bezeichnen dieses Prinzip als "endogenes Pyrogen". (S. auch Eichenberger, Schmidhauser-Kopp, etc.) Bei Injektion desselben fehlt z.B. die initiale Leukopenie, die für alle anderen bakteriellen Endotoxine typisch

ist. Das endogene Pyrogen sei die Folge einer Umsetzung zwischen Endotoxin und den neutrophilen Granulozyten.

Eine andere Feststellung konnten Hirsch und Cohn (22) an Hand zahlreicher Untersuchungen von Kaninchenleukozyten während der Phagozytose machen. Sie beobachteten zugleich mit dem Wechsel der Oberflächeneigenschaften und dem Verlust der Motilität der weißen Blutkörperchen eine Degranulation der spezifischen Granula des Zytoplasmas. In der spezifischen Granula der Zellen ist vor allem das Phagozytin lokalisiert, ein Ferment, das bei der Phagozytose freigesetzt wird. Sie kommen zu dem Schluß, daß durch den Kontakt mit Bakterien oder auch anderen zur Phagozytose führenden Stoffen, die Glykolyse der Zellen angeregt und eine größere Produktion von Milchsäure bewirkt wird (bestätigen HJ. Becker, G. Munder und H. Fischer). Diese wiederum schafft das notwendige pH zur Auflösung der Granula, damit das darin enthaltene Phagozytin voll zur Wirkung gelangen kann.

Ein großer Teil dieser eben genannten Befunde über Aktivierung der Funktion der Leukozyten durch bakterielle Reizstoffe liegt den Versuchen Keiderlings und Schmidts (33) zugrunde, die die Wirkung bakterieller Pyrogene aus gramnegativen Keimen in bezug auf die Jodophilie der Leukozyten untersuchten. Diese galt als eindrucksvolles Phänomen als Antwort der direkten Reizstoffwirkung auf die Leukozyten. Ob sie, nach allen Beobachtungen, direkt oder indirekt über Freisetzung anderer Wirkstoffe entsteht, konnte bisher noch nicht geklärt werden. Wichtig ist, daß das Maximum der Jodophilie nach Injektion von Lipo-Polysaccharid-Pyrogen gleichzeitig das Maximum der Phagozytoseaktivität darstellt (Fritze und Wendt). Es handelt sich bei der Jodophilie der Leukozyten um Bereitstellung von energiereichem Material zum Zwecke der Phagozytose, da unter diesen Umständen der Leukozytenstoffwechsel erheblich gesteigert ist (4).

Einen Zusammenhang zwischen Phagozytose und Jodophilie sowie der von Hirsch und Cohn beobachteten Degranulierung möchte ich annehmen. Meine Behauptung gründet sich darauf, daß es auf Grund von Bakterieneinwirkung zu einem gesteigerten Zellstoffwechsel kommt, um das notwendige pH zur Bereitstellung des Phagozytins zu erreichen, das zur Phagozytose benötigt wird. Zum gleichen Zeitpunkt der aktiven Phase der Phagozytose ist auch die Jodophilie der Leukozyten am ausgeprägtesten.

Der Reaktionsablauf der quantitativen Änderung der Leukozytenzahl ist bei zentralnervöser Reizung und nach Bakteriengabe als ein Zeichen der zentralen Steuerung derselbe. Die Jodophilie dagegen zeigt sich nur als Antwort auf bakterielle Reize. So lassen sich möglicherweise infektbedingte und zentral ausgelöste Leukozytosen unterscheiden. Die Anschauung, die Jodreaktion als eine Degenerations- oder Regenerationerscheinung der neutrophilen Zellen anzusehen, ist durch diese Untersuchungen widerlegt, da es sich bei diesem Vorgang, der in der Jodophilie und in der Phagozytose gleichmäßig deutlich wird, um eine Steigerung des Stoffwechsels der einzelnen Zelle handelt, die als eine aktive Höchstleistung angesprochen werden muß, da die Phagozytose zu den hervorragendsten, funktionellen Leistungen der Leukozyten gehört (12).

S c h l u ß

Diese Gesetzmäßigkeiten lassen sich natürlich nicht wie bei tierexperimentellen Untersuchungen und Versuchsreihen beim Menschen in eine allgemein gültige Form hineinpresse. Bei allen Beobachtungen, die ich machen konnte, zeigte sich im allgemeinen eine große Irregularität im Auftreten der jodempfindlichen Zellen. Gerade sehr häufig da, wo man auf Grund des akuten, klinischen Bildes und der hohen Leukozytose mit Linksverschiebung eine positive Reaktion erwartet hätte, blieb sie aus. Andererseits trat sie auf bei normaler Leukozytenzahl oder auch bei nur geringer Temperaturerhöhung.

Die Jodophilie bei Prognose und Diagnose heranzuziehen, wie es Goldberger und Weiß bei okkulten Eiterungen erhofften, hat sich durch alle Untersuchungen als zwecklos erwiesen, da die Reaktion gerade bei diesen Bildern, die klinisch schon an Deutlichkeit zu wünschen übrig lassen, versagte. Hinzu kommt, daß der gesetzmäßige Reaktionsablauf der Leukozyten (Hoff) in quantitativer Hinsicht nach einem entzündlichen Reiz eine deutlichere Aussage macht, als die Jodophilie in der klinischen Diagnostik es sagen kann, zumal sie im allgemeinen sehr rasch nach ihrem Auftreten - ca. 24 Stunden später - aus dem peripheren Blut verschwunden ist.

Dazu läßt sich noch sagen, daß der informatorische Gewinn dieser Reaktion auf die Gesamtzahl der Untersuchungen bezogen sehr gering ist. Allein von 45 verschiedenen Krankheiten zeigte sich bei 27 keinerlei positive Jodreaktion. Bei den übrigen 18 Erkrankungsgruppen war im Idealfalle die Hälfte der Untersuchungen jodpositiv, im allgemeinen war aber auch hier das Verhältnis jodpositiv zu jodnegativ zu Ungunsten der ersteren Gruppe verschoben.

Es wird diese Reaktion für die Forschung vorläufig weiter von Interesse bleiben, bis völlig geklärt ist, wie es zu dem Auftreten der jodophilen Substanz kommt bzw. was für eine endgültige Substanz sich dahinter verbirgt. Wenn sich dann auf einfache Weise, - die Methode der Färbung ist nicht schwierig -, etwas mehr über die qualitativen Veränderungen der Leukozyten während der Phagozytose durch diese Reaktion sagen läßt, mag ihre klinische Bedeutung erneut zur Diskussion gestellt werden.

Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Es wird über Untersuchungen zur Jodophilie der Leukozyten berichtet. Die Reaktion erwähnte Ranvier 1877 erstmalig und sie wurde von P. Ehrlich ausführlicher beschrieben. Sie trat im allgemeinen zusammen mit einer Leukozytose und bei Fieber auf.
Im Tierversuch konnte Jodophilie durch Verimpfung von Bakterienstoffen sowie durch deren gereinigte Faktoren experimentell erzeugt werden.
2. Diese Reaktion wurde in der Klinik bei 389 Kindern im Alter von 0 - 14 Jahren bei Erkrankungen überprüft, denen die verschiedensten Ursachen zugrunde lagen; es wurde versucht, die klinisch-diagnostische Bedeutung der Jodophilie zu klären.
3. Es wurden 2 verschiedene Methoden der Jodfärbung angewandt, von denen die eine bei Zollikofer beschrieben wurde. Die zweite ist bei Sorochowitsch angegeben. Bei ersterer werden die noch feuchten Ausstriche des peripheren Blutes in eine mit Joddämpfen angefüllte Kammer gelegt, dort ca. 20 Minuten belassen, anschließend die Präparate mikroskopiert und die Häufigkeit der jodpositiven Leukozyten festgestellt. Bei der zweiten Methode werden die trockenen Ausstriche mit einer Jodlösung bedeckt, deren Zusammensetzung in der Arbeit angegeben ist. Die Auswertung erfolgte in gleicher Weise wie eben beschrieben.
4. Von den Ausstrichen der 389 untersuchten Kinder zeigten 73 eine jodpositive Reaktion. Auf die verschiedensten Krankheiten bezogen, traten sie relativ am häufigsten bei Scharlach und Angina auf.

5. Die Jodophilie wird mit der Phagozytosefähigkeit der Leukozyten, die die höchste Funktion der weißen Blutzelle darstellt, in Zusammenhang gebracht. Nach Bakterieneinwirkung auf dem Höhepunkt der Phagozytose ist gleichzeitig die positive Jodreaktion am deutlichsten.
6. Trotz bisher ungenügender zytochemischer Untersuchungen der jodophilen Granulierung des Leukozytenplasmas wird angenommen, daß es sich bei dieser Substanz um Glykogen handele.
7. Bei Frühgeborenen, deren Blut ebenfalls auf diese Reaktion hin untersucht wurde, fanden sich im allgemeinen keine jodpositiv reagierenden Leukozyten.
8. Abschließend wird festgestellt, daß die Jodophilie wegen des irregulären Auftretens für die klinische Diagnostik vorläufig noch ungeeignet ist.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- 1) Czerny, A. Zur Kenntnis der glykogenen und amyloiden
Entartung.
Arch.exper.Path.Pharmak. 31, 190 (1893)

- 2) Bachmann, L. Über das Auftreten jodophiler Substanzen
in den Leukozyten des strömenden Blutes
von Kaninchen nach intravenöser Zufuhr von
Bakterienstoffen und zentralnervöser
Reizung.
Diss. Würzburg - 1939

- 3) Bazin, S.; Robineaux, R.; Delaunay, A.
Sur la teneur en glycogène des leucocytes
polynucleaires.
Compt.rend.Soc.biol., Paris 145, 23 (1951)

- 4) Becker, H.j.; Munder, G.; Fischer, H.
Über den Leukozytenstoffwechsel der Phago-
zytose.
Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem.
313, 266 (1958)

- 5) Begemann, H. Blut und Blutkrankheiten.
Hb. inn.Med. 481, 1951

- 6) Bergmann, H.; Buschmann, G.; Doering, P.; Fritze, E.;
Wendt, F. Der Einfluß bakterieller Pyrogene (Lipo-
polysaccharide) auf die Phagozytoseaktivi-
tät der Granulozyten und auf die elek-
trische Oberflächenladung menschlicher
Blutzellen in vivo.
Klin.Wschr. 32, 500 (1954)

- 7) Esmann, V. The glykogen content of leukocytes from
diabetic and non-diabetic subjects.
Scand.J.Clin.Laborat.Invest.
13, 134 (1961)
- 8) Eichenberger, E.; Schmidhauser-Kopp, M.; Hurin, A.;
Fricsay, M.; Westphal, O.
Biologische Wirkungen eines hochgereinig-
ten Pyrogens (Lipopolysaccharide) aus
Sal.abortus equi.
Schweiz.med.Wschr. 85, 1190 (1950)
- 9) Ehrlich, P. Über das Vorkommen von Glykogen im dia-
betischen und im normalen Organismus.
Z.klin.Med. 6, 33 (1883)
- 10) Fleck, L. Über Leukergie.
Acta haemat. 8, 282 (1952)
- 11) Fleck, L. La leukergie et son rôle dans l'immu-
nité.
Ann.Inst.Pasteur 92, 380 (1957)
- 12) Francke, H. Funktion und Funktionsstörungen der Blut-
zellen.
Hb.Hämat. Bd.I 134 (1957)
- 13) Friede, R. Über eine vermutlich trophische Funktion
der Leukozyten.
Zbl. allg. Path. 90, 94 (1953)
- 14) Fritze, E.; Doering, P.; Manecke, H.; Schoen, R.
Oberflächenveränderungen der Blutzellen
durch pyrogene Reizstoffe.
Schweiz.med.Wschr. 83, 783 (1953)

- 15) Fritze, E. Die Beantwortung bakterieller Reize durch
die neutrophilen Granulozyten.
Verh.Dtsch.Ges.inn.Med. 62, 204 (1956)
- 16) Fritze, E.; Wendt, F.
Zum Wirkungsmechanismus bakterieller Lipopolysaccharide.
Klin.Wschr. 33, 523 u.575 (1955)
- 17) Gabritschewsky, G.
Mikroskopische Untersuchungen über Glykogenreaktion im Blut.
Arch.exper.Path.Pharmak. 28, 272 (1891)
- 18) Girardin, A. Zur Frage der jodophilen Substanz der
Leukozyten.
Jb. Kinderhk. 145, 140 (1935)
- 19) Goldberger und Weiß zitiert nach Sorochowitsch
- 20) de Haan, J. Über den Glykogengehalt der weißen Blutkörperchen.
Biochem.Z. 128, 124 (1921)
- 21) Hertl, M. und Finzer, K.H.
Zytochemische Untersuchungen an Liquorzellen bei Meningitis mit einer Bemerkung zur Jodophilie der Leukozyten.
Klin.Wschr. 37, 1024 (1959)
- 22) Hirsch, Jg.; Cohn, Z.A.
Degranulation of polymorphnuclear leucocytes following phagocytosis of microorganismen.
J.Exper.Med. 112, 1005 (1960)

- 23) Hofbauer,L. Über das Vorkommen jodophiler Leukozyten
bei Blutkrankheiten.
Zbl. inn.Med. 21, 153 (1900)
- 24) Hoff,F. Vom funktionellen Wechsel der Leukozyten.
Wien.klin.Wschr. 72, 495 (1960)
- 25) Hoff,F. und Bachmann,L.
Experimentelle Untersuchungen über die
Jodophilie der Leukozyten.
Klin.Wschr. 18, 981 (1939)
- 26) Hoff,F. Die vegetative Regulation des Blutes.
Dtsch.med.Wschr. 22, 905 (1928)
- 27) Hoff,F. Über den Einfluß von Bakterienstoffen
auf das Blut.
Z.exper.Med. 67, 615 (1929)
- 28) Hoff,F. und Linhardt,St.
Über die zentralnervöse Regulation des
Blutes. III. Mitteilung.
Z. exper.Med. 63, 277 (1928)
- 29) Hoff,F. Klinische Probleme der vegetativen Regu-
lation und Neuralpathologie.
Dtsch.med.Wschr. 77, 65 (1952)
- 30) Kaminer,S. Leukozytose und Jodreaktion in Leukozyten.
Dtsch.med.Wschr. 25, 235 (1899)
- 31) Kaminer,S. Die intrazelluläre Glykogenreaktion der
Leukozyten.
Z.klin.Med. 47, 408 (1902)

- 32) Keiderling, W.; Wöhler, F.; Westphal, O.
Über bakterielle Reizstoffe, IV. Mitteilung.
Arch.exper.Path.Pharmak. 217, 293 (1953)
- 33) Keiderling, W.; Schmidt, H.
Tierexperimentelle Studien über die Jod-
reaktion der Leukozyten.
Klin.Wschr. 38, 168 (1960)
- 34) Köhler, V.; Beer, A.G.
Das Auftreten jodophiler Substanzen in
Leukozyten als Symptom des hormonellen
Adaptationssyndroms.
Ärztl.Wschr. 8, 1221 (1953)
- 35) Lambers, K; Bauer-Siê, P.
Zur Zytochemie der Blutzellen.
Dtsch.med.Wschr. 87, 1913 (1962)
- 36) Lawrence, J.S. Physiology and functions of the white
blood cells.
J.Amer.Med.Ass. 157, 1212 (1955)
- 37) Livierato, P.E.
Untersuchungen über die Schwankungen des
Glykogengehalts im Blut gesunder und
kranker Individuen.
Arch.klin.Med. 53, 303 (1894)
- 38) Metschnikoff, E. zitiert nach A. Wolff.
- 39) Naegeli, O. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik.
Lehrb.klin.Hämat.Berlin 85, 1931

- 40) Neukirch, P. Über die jodophile Substanz der Leuko-
zyten und ihr Verhalten zur Best'schen
Färbung.
Z.klin.Med. 70, 251 (1910)
- 41) Pollack, A.D.; Victor, J.
Phagocytosis augmenting factor produced
by leukocytes.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., New York
89, 561 (1955)
- 42) Ranvier, zitiert nach Sorochowitsch
- 43) Schmidt, H. Vergleichende tierexperimentelle Untersu-
chungen über quantitative und qualitative
Veränderungen des weißen Blutbildes unter
Einwirkung von Vaccine-Reizstoff und hoch-
gereinigten Inhaltsstoffen aus gramnegati-
ven Bakterien.
Med.Diss.Freiburg 1953
- 44) Staub, H.; Mesey, K.; Golandas, G.
Leukopenie nach intravenöser Zufuhr kolloi-
daler Kohlehydrate. IV.Mitteilung über
Blutglykogen.
Klin.Wschr. 17, 1501 (1938)
- 45) Sorochowitsch, J.
Über die Glykogenreaktion der Leukozyten.
Z.klin.Med. 51, 245 (1904)
- 46) Valentine, W.N.; Follette, J.H.; Lawrence, J.S.
The glycogen content of human leukocytes
in health and in various disease states.
J.Clin.Invest., New York 32, 251 (1953)

- 47) Vetter, K. Das Verhalten von Enzymen in normalen und
pathologischen menschlichen Leukozyten.
Acta haemat. 26, 344 (1961)
- 48) Wendt, F.; Kim, J.Y. Über die Pathogenese des Fiebers beim
Mensch. I. Verhalten der zirkulierenden
neutrophilen Granulozyten nach Injektion
von bakteriellem Endotoxin und endogenen
Pyrogenen.
Z. exper. Med. 131, 246 (1959)
- 49) Wendt, F. Funktionen der Leukozyten.
Hb. Hämat. Bd. I; 243 (1957)
- 50) Willstätter, R. und Rhodewald, J. Über die Amylasen der Leukozyten.
Z. physiol. Chem. 203, 189 (1931)
- 51) Westphal, O.; Lüderitz, O.; Eichenberger, E.; Keiderling, W. Über bakterielle Reizstoffe.
I. Mitteilung: Reindarstellung eines Poly-
saccharid-Pyrogens aus Bact. coli.
Z. Naturforsch. 7b, 536 (1952)
- 52) Wolff, A. Beiträge zur Kenntnis der morphologischen
Vorgänge bei der Infektion und Immunität.
I. Über die Beziehungen des Glykogengehalts
der Leukozyten zur Infektion.
Berliner klin. Wschr. 47, 387 (1903)
- 53) Zollikofer, R. Zur Jodreaktion der Leukozyten.
Med. Diss. Bern 1899.

L e b e n s l a u f

Am 16. Juli 1933 wurde ich, Margarete, Anna, Elisabeth Braune als Tochter des Pastors Paul Gerhard Braune und seiner Ehefrau Berta, geb. Mohr, in Berlin geboren.

Nachdem ich 8 Jahre die Grundschule besucht hatte, wurde ich 1947 in die Oberschule der Luisenstiftung in Berlin-Dahlem aufgenommen. Dort legte ich 1953 die Reifeprüfung ab. Von Juni 1953 bis Februar 1954 war ich im Oekumenischen Institut Château des Bossey bei Genf als Haustochter tätig.

Mit dem Wintersemester 1954 begann ich das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin, wo ich nach dem 5. Semester das Physikum bestand. Die beiden ersten klinischen Semester belegte ich ebenfalls in Berlin und ging dann für 2 Semester nach Tübingen. Zum Sommer 1959 kehrte ich wieder an die Freie Universität Berlin zurück und bestand hier im September 1960 das Staatsexamen. Seit dem 1.12.1960 bin ich mit einigen Unterbrechungen als Medizinalassistentin tätig. Die Approbation erlange ich am 1.11.1963.

